



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

PAPEL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL DOLOR NEUROPÁTICO

ROLE OF GUT MICROBIOTA IN NEUROPATHIC PAIN

Autor/a: Nuria Moriana Río

Director/es: Mónica Tramullas Fernández

Santander, 24 de mayo de 2023

ÍNDICE

RESUMEN	2
1. EL DOLOR NEUROPÁTICO	3
2. LA MICROBIOTA INTESTINAL	8
2.1 EL DESARROLLO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y FACTORES IMPLICADOS EN SU ESTABLECIMIENTO	8
2.2 REPERCUSIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL DESARROLLO DE ENFERMEDADES	10
3. ASOCIACIONES ENTRE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y EL DOLOR	12
3.1 ÁMBITO PRECLÍNICO	14
3.1.1 Dolor visceral	14
3.1.2 Dolor inflamatorio.....	14
3.1.3 Dolor pélvico inflamatorio.....	15
3.1.4 Dolor neuropático	15
3.1.5 Dolor cognitivo postoperatorio	18
3.1.6 Dolor postoperatorio.....	18
3.1.7 Tolerancia opioide.....	18
3.2 ÁMBITO CLÍNICO	19
3.2.1 Dolor visceral: Síndrome del Intestino Irritable (SII)	19
3.2.2 Dolor inflamatorio: Endometriosis, Prostatitis y Enfermedad Pélvica Inflamatoria (EPI).....	20
3.2.3 Dolor postoperatorio.....	21
3.2.4 Cefaleas.....	22
3.2.5 Dolor neuropático	22
4. DISCUSIÓN.....	23
5. AGRADECIMIENTOS.....	24
6. BIBLIOGRAFÍA	24

RESUMEN

El dolor neuropático surge como resultado de una lesión o enfermedad que afecta al sistema nervioso somatosensorial. Esto provoca cambios estructurales desadaptativos y una transmisión anormal y desordenada de las señales sensoriales, lo cual genera una respuesta anormal al dolor. La refractariedad de su tratamiento es el principal problema a nivel sociosanitario; por ello, cada vez son más los estudios que tratan de conocer su relación con la microbiota intestinal con el objetivo de encontrar nuevas opciones terapéuticas que mejoren la calidad de vida de las personas que lo padecen. Numerosos estudios preclínicos han encontrado datos de interés acerca de la relación de la microbiota intestinal con el desarrollo de enfermedades sistémicas y el dolor crónico, en este sentido, el conocimiento del eje microbiota-intestino-cerebro ha despertado un gran interés, ya que se ha observado su implicación en los mecanismos neuroinflamatorios que median diferentes tipos de dolor. Así, se han descubierto grandes avances de la implicación de la microbiota intestinal en diferentes tipos de dolor como el visceral o el inflamatorio, no obstante, es importante destacar que la información en este ámbito clínico y sobre todo, en el dolor neuropático, aún es limitada y requiere de una mayor investigación.

ABSTRACT

Neuropathic pain arises as a result of injury or disease affecting the somatosensory nervous system. This causes maladaptive structural changes and an abnormal and disordered transmission of sensory signals, which generates an abnormal response to pain. The refractoriness of its treatment is the main problem at the sociosanitary level; therefore, more and more studies are trying to understand its relationship with the intestinal microbiota with the aim of finding new therapeutic options to improve the quality of life of people who suffer from it. Numerous preclinical studies have found data of interest on the relationship of the intestinal microbiota with the development of systemic diseases and chronic pain. In this sense, knowledge of the microbiota-gut-brain axis has aroused great interest, since its involvement in the neuroinflammatory mechanisms that mediate different types of pain has been observed. Thus, great advances have been discovered in the involvement of the intestinal microbiota in different types of pain such as visceral or inflammatory pain, however, it is important to note that the information in this clinical area and especially in neuropathic pain, is still limited and requires further research.

Palabras clave: Dolor neuropático / disbiosis / microbiota intestinal / eje microbiota-intestino-cerebro

1. EL DOLOR NEUROPÁTICO

Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) el dolor es “una experiencia sensorial y emocional asociada con una lesión tisular real o potencial, o descrita por la ocasionada por dicha lesión” (Scholz et al., 2019).

El dolor, en condiciones fisiológicas es fundamental para proteger al organismo de diferentes estímulos dañinos, es una sensación desagradable que alerta al cuerpo de la presencia de daño tisular o enfermedad. La sensación dolorosa es proporcional a la intensidad del estímulo desencadenante, y normalmente el dolor desaparece tras la curación de la lesión que lo provocó. Responde bien al tratamiento con fármacos analgésicos convencionales. Sin embargo, en algunos individuos, y en determinadas situaciones de daño neural o inflamación, el dolor puede persistir mucho tiempo después de la curación de la lesión, debido al establecimiento de fenómenos de plasticidad patológica (Colloca et al., 2017; Finnerup et al., 2021).

El dolor crónico carece de función biológico-defensiva y es considerado por la Organización Mundial de la Salud como una enfermedad en sí mismo. La Sociedad Española del Dolor refiere que el 20% de la población española padece dolor crónico, con un tiempo medio de evolución del dolor de seis años y medio. La elevada prevalencia del dolor crónico entre la población, su gran impacto en términos humanos, y la escasa eficacia de los tratamientos analgésicos disponibles convierten al dolor crónico en un problema socio-sanitario de primera magnitud.

El dolor neuropático es un tipo de dolor crónico “causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial”. Generalmente, es un dolor persistente o recurrente que dura más de tres meses (Maritza Velasco, 2017; Scholz et al., 2019).

Una característica importante del dolor neuropático es el dolor en ausencia de un estímulo identificable por lesiones o enfermedades del sistema somatosensorial, lo que conduce a una remodelación estructural desadaptativa de larga duración y dependiente de la actividad de las neuronas, las células inflamatorias y de la glía, y, por tanto, a la transmisión alterada y desordenada de señales sensoriales a la médula espinal y al cerebro. Esto provoca la alteración de los sistemas endógenos de modulación del dolor por hiperexcitabilidad y activación espontánea de la vía nociceptiva. Sin embargo, no todos los pacientes con lesiones nerviosas tanto periféricas como centrales van a desarrollar dolor neuropático, sólo una minoría de ellos (Costigan et al., 2009; Kuner & Flor, 2016; Colloca et al., 2017; Finnerup et al., 2021). Los cambios que causan dicho dolor se dan por lesión de las fibras periféricas sensoriales, que afectan predominantemente a las pequeñas fibras C no mielinizadas y las fibras A mielinizadas, es decir, las fibras A β y A δ . Estos cambios afectan a la función de la médula espinal por la transmisión inadaptada de respuestas frente a ciertos estímulos, lo que provoca el aumento de la excitación y la pérdida de inhibición, como se puede ver representado en la **figura 1**. Los estímulos termoalgésicos son conducidos a través de la vía espinotalámica por el asta dorsal de la médula espinal, que asciende hasta el tálamo a las áreas ventrobasales medial y lateral (1) y proyectan la información recogida en la corteza somatosensorial (2), encargada de percibir la localización y la intensidad del

dolor. A lo largo de su recorrido, la médula espinal también tiene otras proyecciones como al núcleo gracilis (de Gall) y cuneiforme (de Burdach) (3), que llevan información de tacto fino, de sensación consciente de posición y de movimiento de las partes del cuerpo (**Figura 1**). Otra de las proyecciones es al núcleo parabraquial (4) y al locus coeruleus, encargado de ayudar a controlar el enfoque emocional y atencional (5) (**Figura 1**). Toda esta información es transmitida gracias a una serie de canales iónicos y canales dependientes de voltaje presentes en las neuronas de las terminaciones nociceptoras periféricas. Lesiones nerviosas que pueden provocar alteraciones de estos canales tienen que ver con el desarrollo del dolor neuropático, debido a la generación de potenciales de acción ectópicos dentro de las vías nociceptivas. Las vías descendentes que parten del hipotálamo y la amígdala (6) descienden por el asta anterior de la médula espinal (**Figura 1**). En la neuropatía se produce una pérdida de control de estas vías y un aumento de la excitación mediado por la serotonina al actuar sobre los receptores 5-HT3 (Costigan et al., 2009; Colloca et al. 2017).

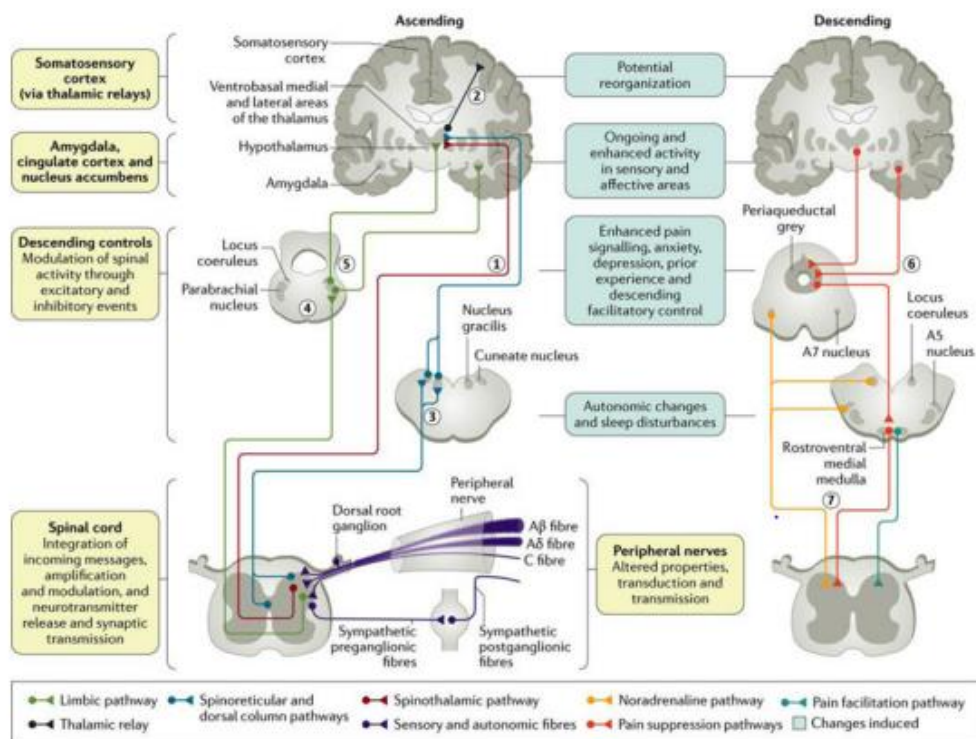


Figura 1: Los cambios periféricos y centrales inducidos por la lesión nerviosa o la neuropatía periférica. Tomada de Colloca, 2017.

Gracias a herramientas de cribado en forma de cuestionarios se ha establecido que la prevalencia del dolor neuropático en la población general se encuentra entre el 6,9 y el 10%. Esto es debido al mayor envejecimiento de la población mundial, al aumento de la incidencia de enfermedades como diabetes que causan neuropatías periféricas, a la mejora en el diagnóstico de ciertas enfermedades desmielinizantes que causan lesiones medulares y al aumento de la incidencia de cáncer y las consecuencias de la quimioterapia, que afecta a las fibras sensoriales (Colloca et al., 2017; Murphy et al., 2020).

El dolor neuropático, se puede dividir en dolor neuropático central y periférico dependiendo de dónde se encuentre la lesión o enfermedad en el sistema

somatosensorial, y a su vez, puede ser clasificado en función de la enfermedad que lo subyace.

Los trastornos periféricos dolorosos están causados por procesos patológicos que afectan a uno o más nervios periféricos o raíces nerviosas. Se van a ver afectadas predominantemente las pequeñas fibras C no mielinizadas, y las fibras A mielinizadas beta y delta (Colloca et al., 2017). Estos trastornos incluyen la neuralgia del trigémino, la neuralgia postherpética, la neuropatía postraumática, la neuropatía posquirúrgica, la polineuropatía dolorosa donde se encuentran enfermedades metabólicas, hereditarias, autoinmunes y tóxicas, las polirradiculopatías dolorosas por lesión de las raíces cervicales y lumbares, y el síndrome de dolor regional complejo tipo 2 (Figura 2) (Murphy et al., 2020; Finnerup et al., 2021).

El dolor neuropático central se debe a una lesión o enfermedad de las vías somatosensoriales de la médula espinal y/o el cerebro. Puede ser causado por lesiones directas, enfermedades cerebrovasculares o enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple (Figura 2) (Costigan et al., 2009; Finnerup et al., 2021).

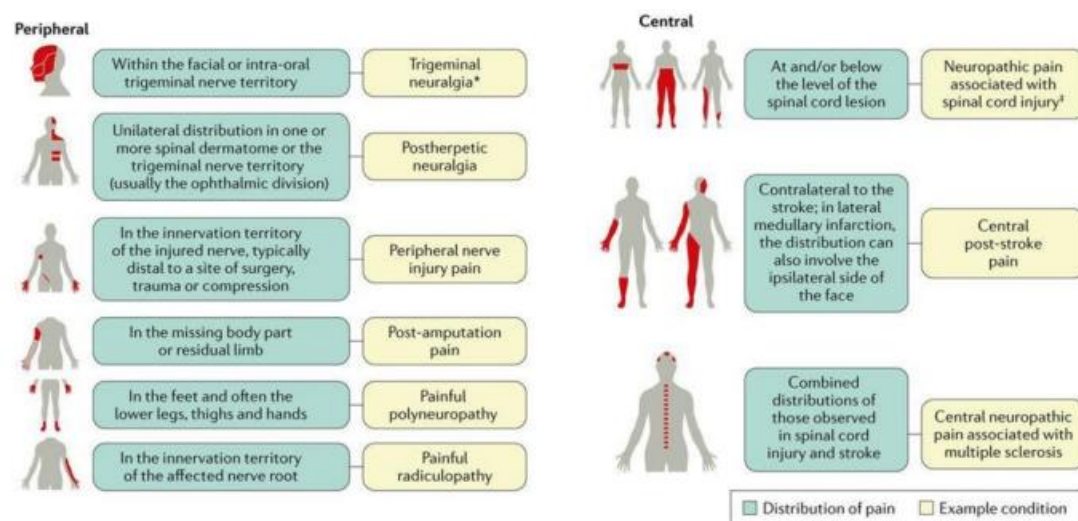


Figura 2: Distribución neuroanatómica de los síntomas de dolor y los signos sensoriales en las afecciones de dolor neuropático. Tomada de Colloca, 2017.

El dolor neuropático se caracteriza por ser un dolor lancinante, ardiente, urente, punzante como alfileres y agujas, o como un dolor que aprieta, quema o congela con sensaciones desagradables al calor y al frío y sensaciones de tipo eléctrico fruto del daño del sistema nervioso. Los síntomas pueden ser continuos o intermitentes, tienen tendencia a hacerse crónicos y a responder cada vez menos a los analgésicos. Un porcentaje de paciente pueden asociar signos autonómicos como cambios de color, temperatura, edema y diaforesis. La ansiedad, la depresión, los trastornos del sueño y, como consecuencia, la afectación de la calidad de vida, son frecuentes y graves en los pacientes con dolor neuropático (Figura 3) (Maritza Velasco, 2014; Colloca et al., 2017; Murphy et al., 2020; Finnerup et al., 2021).

En la exploración, el déficit sensorial se manifiesta en forma de adormecimiento, parestias, hormigueo y puede aparecer déficit motor como distonías y espasticidad si

hay lesiones del SNC o periféricas. También, como consecuencia de la lesión del sistema nervioso, puede haber sensaciones anormales no dolorosas. Entre ellas se incluyen las disestesias, que son sensaciones anormales desagradables, y las parestesias, que son sensaciones anormales, pero no desagradables. Por otro lado, puede aparecer alodinia (la experimentación de dolor por un estímulo que normalmente no es doloroso) o hiperalgesia (una respuesta exagerada de dolor a un estímulo doloroso), ante estímulos mecánicos o térmicos. El dolor puede persistir tras el cese de la estimulación y puede aparecer hiperpatía, una reacción dolorosa anormal y a menudo explosiva a un estímulo, especialmente a un estímulo repetitivo, además de un umbral aumentado y sensaciones referidas (Maritza Velasco, 2014; Finnerup et al., 2021).

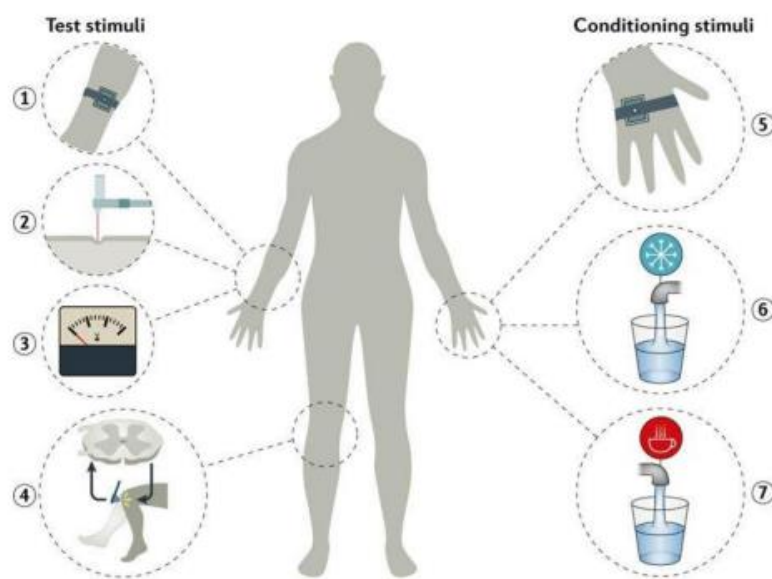


Figura 3: Representación esquemática de las manifestaciones del dolor neuropático y la modulación condicionada del dolor. Tomada de Colloca, 2017.

No existe un método diagnóstico adecuado para identificar con total certeza el dolor neuropático debido a la inexistencia de un algoritmo diagnóstico claro. Para ello, existe un sistema jerárquico de clasificación para facilitar la caracterización diagnóstica del dolor neuropático, basándose en los antecedentes neurológicos, la distribución del dolor, la presencia y localización de signos sensoriales y, por último, en una prueba confirmatoria. Así, el dolor neuropático puede dividirse en tres clases: posible, probable y definitivo (**Figura 4**) (Colloca et al., 2017; Finnerup et al., 2021).

El diagnóstico del dolor neuropático se basa en una correcta anamnesis e historia clínica, la exploración física y pruebas complementarias para confirmar la lesión del sistema somatosensorial (Maritza Velasco, 2014; Finnerup et al., 2016, 2021). Existen diferentes herramientas de cribado en forma de cuestionarios que evalúan los síntomas característicos del dolor neuropático y pueden distinguir entre dolor neuropático y no neuropático con una especificidad y sensibilidad elevadas cuando se aplican en pacientes con dolor crónico, como por ejemplo DN4, LANSS, painDETECT y el ID-Pain (Finnerup et al., 2016, 2021).

El último nivel de certeza requiere de una prueba diagnóstica objetiva que confirme la lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial. Entre ellas se encuentran pruebas sensoriales cuantitativas que evalúan la pérdida y ganancia de función de todas las clases de fibras aferentes, como son la tomografía computarizada o la resonancia magnética. Por otro lado, la biopsia cutánea para valorar la inervación epidérmica de fibras pequeñas; pruebas neurofisiológicas como los potenciales evocados por láser o por calor de contacto; y la microscopía confocal corneal para cuantificar el daño de las fibras nerviosas corneales en un paciente con sospecha de neuropatía periférica (Colloca et al., 2017; Finnerup et al., 2016, 2017).

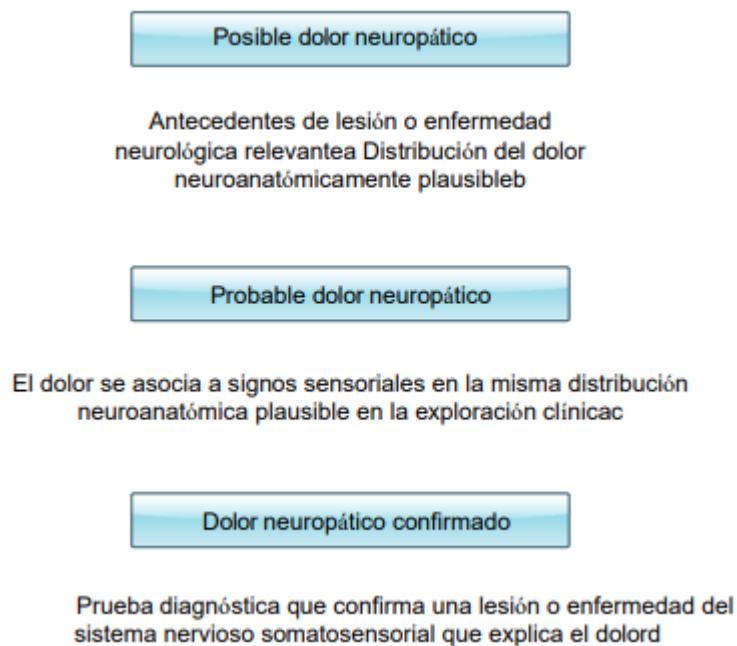


Figura 4: Representación esquemática del sistema de clasificación del dolor neuropático. Tomada de Finnerup, 2021.

La heterogeneidad en los síntomas y diagnóstico de este dolor dificulta el tratamiento del mismo. Es por ello que las terapias actuales no suelen ser curativas, pero la transmisión de información al paciente acerca del trastorno subyacente y las limitaciones del tratamiento favorece su tranquilidad, así como el abordaje de los trastornos coexistentes como pueden ser la depresión o la ansiedad. La estrategia de tratamiento es multidisciplinar y gradual (Colloca et al., 2017). Como fármacos de primera línea han sido aprobados los antiepilépticos, como la pregabalina y la gabapentina; los antidepresivos como los antidepresivos tricíclicos donde destaca la amitriptilina, y los duales como la duloxetina o la venlafaxina (Gilron et al., 2015; Finnerup et al., 2021).

Como segunda línea de tratamiento se pueden utilizar los parches de capsaicina al 8% y los parches de lidocaína. También se incluyen dentro de esta línea de tratamiento los opiáceos y el tramadol, un opioide inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina, pero esta recomendación es débil y en general, los opiáceos no se recomiendan para el dolor crónico que no sea causado por cáncer (Gilron et al., 2015; Finnerup et al., 2021).

Finalmente, se pueden usar como fármacos de tercera línea la toxina botulínica A de forma subcutánea sólo para el dolor neuropático periférico ya que reduce la hiperactividad muscular focal. Además, se pueden incluir opiáceos potentes como la oxicodona o la morfina, pero se debe hacer una valoración individual debido al riesgo de sus efectos secundarios (Gilron et al., 2015).

No hay pruebas concluyentes de que fármacos bloqueantes de los canales de sodio como la carbamazepina, lacosamida y lamotrigina mejoren mucho la sintomatología de estos pacientes, pero se sugiere que estos fármacos son eficaces en subgrupos de pacientes con dolor neuropático. Por ejemplo, la carbamazepina y la oxcarbazepina son tratamientos de primera línea recomendados para la neuralgia del trigémino (Finnerup et al., 2021).

Cuando el tratamiento con un fármaco es parcial pero no suficientemente eficaz, a menudo se recurre a la terapia combinada. Cuando el tratamiento farmacológico no es suficiente, se plantean diferentes terapias intervencionistas como el bloqueo neural, la estimulación de la médula espinal, la medicación intratecal o las intervenciones neuroquirúrgicas para el mejor abordaje de su sintomatología (Gilron et al., 2015; Finnerup et al., 2021).

2. LA MICROBIOTA INTESTINAL

2.1 EL DESARROLLO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y FACTORES IMPLICADOS EN SU ESTABLECIMIENTO

En numerosas ocasiones microbiota y microbioma se utilizan indistintamente, pero estos conceptos no son sinónimos. El microbioma hace referencia al conjunto de poblaciones microbianas que se encuentran en un entorno específico, incluyendo su ecosistema con las condiciones ambientales y el genoma colectivo. Sin embargo, el conjunto de microorganismos tanto comensales (en mayor medida) como patógenos que habitan en un lugar específico del cuerpo, es lo que se conoce como microbiota. La microbiota, suele estar formada por bacterias, pero también incluye virus, algas, hongos, arqueas y protistas. Definiciones más recientes consideran al microbioma el conjunto de microorganismos con sus respectivos genes que se encuentran en un determinado nicho ecológico incluyendo sus lípidos, proteínas, polisacáridos y metabolitos. Actualmente es evidente que la microbiota humana es fundamental en la regulación de la fisiología del huésped, y, por tanto, un factor importante en la salud humana (Berg et al., 2020; Minerbi & Shen, 2022).

La microbiota intestinal, también conocida como flora intestinal, es una comunidad de microorganismos que habita en el tracto gastrointestinal y desempeña una serie de funciones importantes en el cuerpo, incluyendo la digestión de alimentos y la

síntesis de vitaminas mientras que el microbioma hace referencia al genoma de estos microorganismos.

El sistema nervioso entérico se establece en las primeras etapas de la vida durante la embriogénesis y se desarrolla a lo largo del tiempo en respuesta a múltiples factores. Durante la embriogénesis, los progenitores neuroectodérmicos de la cresta neural, invaden el intestino anterior y migran rostrocaudalmente para colonizar el tracto gastrointestinal, dando lugar tanto a neuronas como a células gliales. Además, durante el parto, el aparato digestivo del recién nacido es colonizado por bacterias provenientes de las microbiotas fecal y vaginal maternas, del ambiente y por lactobacilos y bifidobacterias de la leche materna. Es por ello que los recién nacidos por parto vaginal tienen una microbiota diferente a los recién nacidos por cesárea. La maduración funcional del sistema nervioso entérico se produce en el periodo postnatal temprano, durante el primer año de vida (De Vadder et al., 2018; Pachnis, 2016).

La composición de la microbiota es distinta en los diferentes sistemas del organismo (respiratorio, oral, piel, intestinal, vaginal...) y está expuesta a gran cantidad de cambios a lo largo de la vida debido a la retroalimentación por múltiples factores intrínsecos y extrínsecos del huésped y factores ambientales. Entre los factores más importantes implicados en el establecimiento y desarrollo de la microbiota intestinal se encuentran: la genética, aunque es difícil cuantificar su impacto con independencia de otros factores como diferencias conductuales, culturales o dietéticas; el tipo de parto y de lactancia; la edad; el sexo; los fármacos, entre los que destacan la metformina (fármaco para la diabetes mellitus de tipo 2), inhibidores de la bomba de protones, antipsicóticos atípicos, antiinflamatorios no esteroideos y el uso de antibióticos; los patrones dietéticos a largo plazo; el estrés; el estilo de vida (sedentarismo, tabaquismo y alcohol) y el padecimiento de ciertas enfermedades **(figura 5)**.

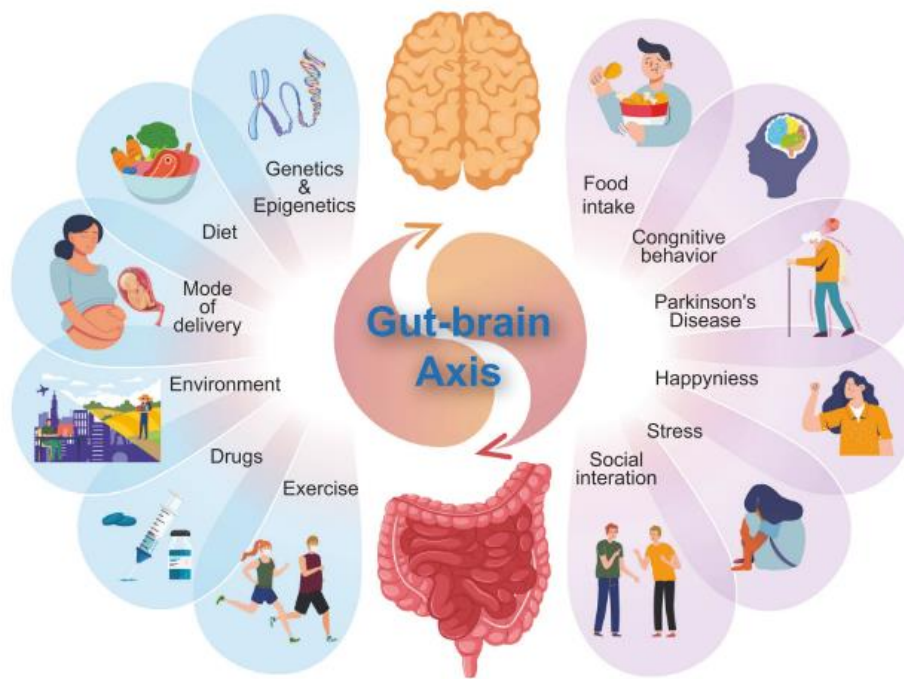


Figura 5: Factores que influyen en la composición de la microbiota intestinal durante su desarrollo. Tomada de Hou, 2022.

2.2 REPERCUSIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL DESARROLLO DE ENFERMEDADES

Esta diversidad de microorganismos que forma la microbiota tiene un papel fundamental en el control de la fisiología del huésped, es por ello que una correcta relación simbiótica entre la microbiota y el sistema inmune innato y adaptativo favorece la inducción, formación y función del sistema inmunitario de los mamíferos y por tanto, promueve que el sistema inmune actúe de la forma más adecuada (Belkaid & Hand, 2014; Schmidt., 2018).

El equilibrio de esta comunidad de microorganismos puede verse afectado, dando lugar a la disregulación de las funciones corporales y enfermedades. Este equilibrio, depende, entre otras cosas, de la producción de una gran variedad de metabolitos por parte de la microbiota, como los ácidos grasos de cadena corta (ácido acético, propiónico y butírico) o macromoléculas complejas, y de sus interacciones con receptores de las células del huésped que pueden activar o inhibir vías de señalización y ser beneficiosas o perjudiciales para la salud del huésped. Las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal se han relacionado con la presencia de enfermedades. Con ello, cada vez hay más estudios que confirman que alteraciones de la microbiota están asociadas con patologías cardiovasculares como enfermedad coronaria, cerebrovascular o arterial periférica (Sanchez-Rodriguez et al., 2020). También se ha visto su implicación en cáncer, como en el cáncer gastrointestinal y en el cáncer colorrectal (Cani & Jordan, 2018; Tilg et al.,

2018); en enfermedades respiratorias crónicas como el asma (Fujimura et al., 2016; Barcik et al., 2020; Hufnagl et al., 2020); en enfermedades cutáneas como la atopía (Fujimura et al., 2016) y en metabólicas como obesidad y diabetes mellitus (De Groot et al., 2017; Mariño et al., 2017). Además, esta disbiosis microbiana también tiene relación con alteraciones de la función hepática por enfermedades hepáticas tanto alcohólicas como no alcohólicas (ALD y NAFLD, respectivamente) que pueden acabar degenerando en cirrosis y cáncer (Mouzaki et al., 2013; Tripathi et al., 2018). A su vez, la alteración del microbiota a otros niveles del organismo, como por ejemplo la oral, puede estar relacionada con problemas periodontológicos (Destefano et al., n.d.). La diversidad aumenta después de la infancia y los cambios en la composición del microbioma continúan de forma más gradual durante la infancia, la adolescencia y la edad adulta. En muchos casos no queda del todo claro si son los cambios del microbioma los que causan la enfermedad o viceversa, pero lo que sí que queda claro es que tratamientos modificadores de esta microbiota a través de cambios en la dieta, antibióticos y probióticos, podría ser una alternativa útil, como dianas terapéuticas para el tratamiento de enfermedades en un futuro próximo (**Figura 6**).

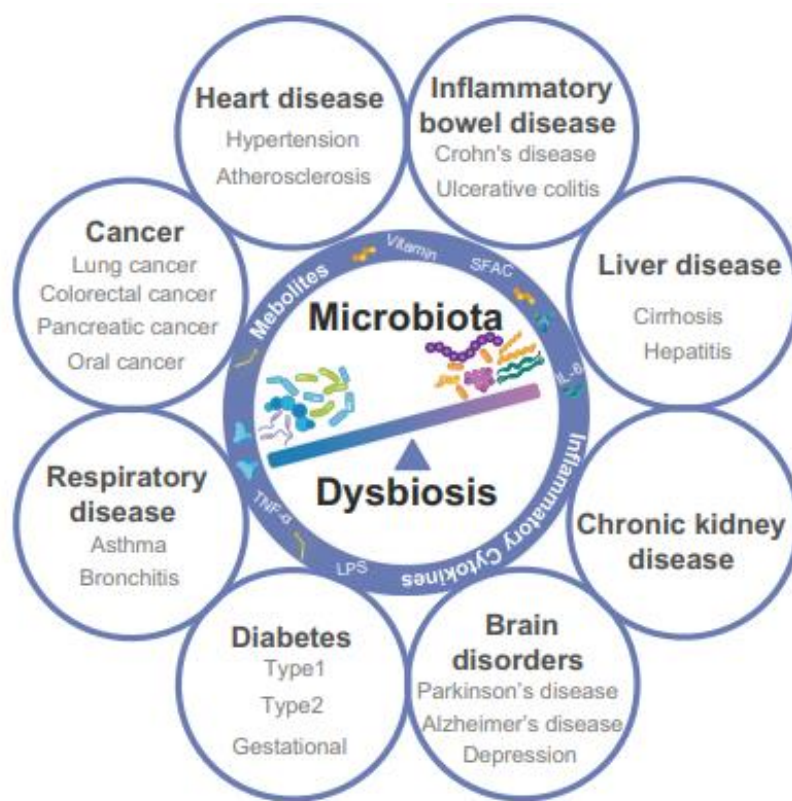


Figura 6: Implicación de la microbiota en el desarrollo de enfermedades. Tomada de Hou, 2022.

Numerosos estudios también han señalado el papel crucial que juega la microbiota intestinal en la patología de enfermedades neurológicas, debido a su papel en funciones neurofisiológicas como la neurogénesis, la plasticidad sináptica, la señalización de neurotransmisores y el desarrollo neurológico y la neuroinflamación. Esta disbiosis conduce a la alteración de las respuestas

conductuales por cambios en la señalización molecular y celular de la inmunidad. Al conocer esta relación entre la microbiota y el cerebro cada vez son más los estudios que investigan sobre la interacción del eje microbiota-intestino-cerebro y el desarrollo de patologías del sistema nervioso central. Se ha estudiado en humanos la relación de la disbiosis microbiana con la alteración de cualquiera de estas funciones, y con ello, el desarrollo de enfermedades neurológicas como el trastorno del espectro autista (TEA), el trastorno depresivo mayor y la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, las lesiones cerebrales traumáticas y embólicas, la depresión o la esquizofrenia, entre otras (**Figura 6**) (Obata & Pachnis, 2016; Vuong et al., 2017; Hoy et al., 2022).

Además, las alteraciones de la microbiota se han asociado a cambios en el comportamiento social, comunicativo, relacionado con el estrés y cognitivo en animales de laboratorio y en la naturaleza (Vuong et al., 2017).

3. ASOCIACIONES ENTRE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y EL DOLOR

El eje cerebro-intestino-microbiota es un complejo bidireccional que comunica al sistema nervioso central con el aparato digestivo dentro del organismo gracias a la modulación endocrina, inmunitaria, neuronal y metabólica. Los mecanismos que explican cómo la microbiota intestinal afecta al sistema nervioso central son desconocidos, sin embargo, se plantean diferentes hipótesis. La microbiota intestinal cuenta con unas células diana/transductoras especializadas, que en respuesta a demandas externas y corporales, modulan una respuesta a través de las ramas aferentes del sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático/vagal) y del eje HPA (Hipotálamo-Hipófisis-glándula adrenal) para inducir cambios cerebrales transitorios y neuroplásticos o cuadros más crónicos en función de la respuesta. Además, intervienen otras múltiples vías de señalización, como rutas endocrinas (metabolitos, citoquinas y moléculas microbianas) y rutas neuroendocrinas. Así, la microbiota intestinal puede desempeñar un papel importante en la sensibilización central subyacente a diferentes lesiones del organismo (**Figura 7**) (Mayer et al., 2015; Cryan et al., 2019; Guo et al., 2019; Lin et al., 2020).

El hecho de que la flora intestinal pueda regular y modular funciones del sistema nervioso central ha propiciado el estudio del papel que juega la microbiota en la percepción y modulación del dolor. Se han realizado abordajes tanto en el ámbito preclínico como en el clínico (Guo et al., 2019).

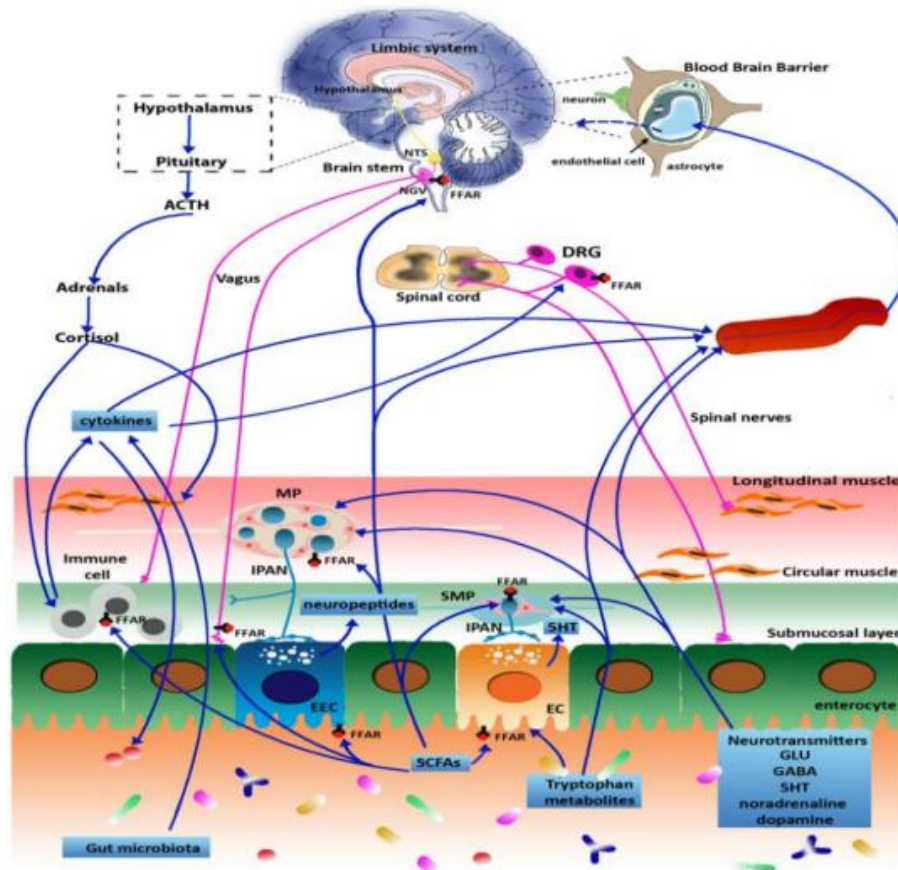


Figura 7: Interacciones bidireccionales en el eje microbiota intestino cerebro. Tomada de Berg, 2020. El Sistema nervioso entérico (SNE) y el Sistema Nervioso Central (SNC) están conectados con la microbiota intestinal a través de diferentes vías de señalización, como endocrinas, inmunitarias, metabólicas y neuronales. En condiciones normales, la barrera hematoencefálica presenta una permeabilidad selectiva, permite el acceso de los metabolitos del triptófano y los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) pero impide el paso de los neurotransmisores, excepto del ácido gama aminobutírico (GABA). En cambio, en condiciones patológicas, por alteraciones externas o corporales, la barrera hematoencefálica se vuelve permeable a ciertos neurotransmisores enviados en respuesta a estas alteraciones, desde la microbiota intestinal por el sistema nervioso autónomo y del eje HPA. Esto conlleva a una serie de cambios a nivel cerebral.

3.1 ÁMBITO PRECLÍNICO

3.1.1 Dolor visceral

La relación del dolor visceral con la microbiota intestinal, ha sido estudiada en estudios preclínicos. Podemos destacar el realizado por Luczynski et al. en el 2017 y el realizado por Tramullas et al. en el 2021 con ratones libres de gérmenes (germ-free) que presentaban hipersensibilidad visceral. Se demostró que este estado de dolor visceral asociado a un mecanismo proinflamatorio podía ser revertido al recolonizar a los animales libres de gérmenes con microbiota de ratones convencionales (Luczynsky et al., 2017; Tramullas et al., 2021). Por otro lado, esta relación también se ha asociado a un aumento de la actividad de las células inflamatorias y de neurotransmisores sensoriales, creando así un estado de hipersensibilidad visceral (Verdú et al., 2006; O'Mahony et al., 2011; Aguilera et al., 2015; Hoban et al., 2016). Posteriormente, en otro estudio realizado en ratones hembras libres de gérmenes se demostró que la sensación de dolor visceral dependía no solamente del estado de su microbiota sino también de su ciclo reproductivo y, por tanto, de las hormonas sexuales femeninas (Tramullas et al., 2021). Uno de los estudios que más llama la atención es el realizado por Crouzet et al. donde se inoculó microbiota fecal de pacientes con SII en ratas libres de gérmenes. El número de contracciones abdominales, indicativo de dolor visceral, aumentó en estas ratas, por lo que se observó que este estado de hipersensibilidad visceral puede transferirse de pacientes con SII a ratas libres de gérmenes con la inoculación de su microbiota fecal (Crouzet et al., 2013). Finalmente, Lucarini et al. llevaron a cabo un estudio donde se indujo una colitis a roedores y se observó que el trasplante de microbiota fecal de roedores con esta patología a controles sanos inducía una hipersensibilidad visceral. Además, la manipulación de la microbiota de estos ratones con microbiota convencional podía contrarrestar el dolor ocasionado tras la inducción de la colitis (Lucarini et al., 2022).

3.1.2 Dolor inflamatorio

Cada vez son más los estudios que tratan de buscar la relación de la microbiota intestinal con el dolor crónico, como el inflamatorio. Por ejemplo, en un estudio realizado por Amaral et al. se demuestra que la microbiota intestinal tiene un papel muy importante en la percepción del dolor, al observar que en aquellos ratones libres de gérmenes disminuye la percepción al dolor inflamatorio (Amaral et al., 2008). Posteriormente, en un estudio realizado por Vieira et al. se inyectaron cristales de urato monosódico en la rodilla de ciertos ratones con el fin de inducir la enfermedad de la gota. En los ratones libres de gérmenes y en los tratados con antibióticos, modelos extensamente utilizados para simular

la ausencia de la flora bacteriana (psedo-germ free), se vio una disminución de los parámetros inflamatorios, como los neutrófilos, la hipernocicepción y la producción de IL-1 β y CXCL 1, lo que demuestra que la microbiota comensal es determinante en la respuesta del huésped frente a un estímulo inflamatorio (Viera et al., 2015). Además, en ambos estudios se demuestra que la recolonización de la microbiota de los ratones libres de gérmenes con microbiota intestinal podría restablecer el fenotipo inflamatorio de los mismos. En el 2017, Yang y Kentner realizan un estudio con ratas a las que se les administra una endotoxina inflamatoria en los días postnatales, simulando un estado de inflamación perinatal. Estas ratas manifestaron en la adolescencia un aumento de la sensibilidad al dolor. Este estado de hipersensibilidad se podía atenuar con la administración de antibióticos de amplio espectro tras la inflamación perinatal (Yan & Kentner, 2017). También en un estudio reciente realizado en el 2020 por Guida et al. se relacionó la deficiencia de vitamina D con alteraciones inflamatorias del organismo por desregulación del sistema endocannabinoide, sistema de comunicación intercelular, implicado en la inflamación y el procesamiento del dolor crónico. La deficiencia de vitamina D indujo cambios en la composición de la microbiota intestinal de estos ratones al reducir los niveles de Verrucomicrobia y Bacteriodetes y al aumentar la especie Firmicutes. Así mismo, estos ratones experimentaron una alodinia táctil asociada a la hiperexcitabilidad celular fruto de la lesión del sistema endocannabinoide (Guida et al., 2020).

3.1.3 Dolor pélvico inflamatorio

En un estudio Du et al. demostraron la relación de la microbiota con el dolor pélvico inflamatorio. Para ello, en un modelo de ratón con prostatitis autoinmune se observó que presentaban niveles de metabolitos de la microbiota intestinal, fundamentalmente, de ácido propiónico y ácidos grasos de cadena corta (AGCC) significativamente disminuidos y una desregulación del equilibrio entre las células Th17/Treg comparado con los ratones control. La suplementación con estos metabolitos carenciales podría reducir la susceptibilidad de los ratones a presentar prostatitis autoinmune pero el trasplante fecal de ratones con prostatitis autoinmune a controles sanos podría inducir también cambios en los linfocitos Th17/Treg (Du et al., 2022).

3.1.4 Dolor neuropático

Estudios recientes realizados en modelos animales, han establecido el papel de la microbiota intestinal en el desarrollo del dolor neuropático inducido por un daño nervioso de diferente etiología: el provocado por lesión del nervio ciático por constricción, o el inducido por quimioterapia (oxaliplatino o plaquidaxel), lo

que demuestra el papel esencial de la microbiota intestinal en el desarrollo de hiperalgesia mecánica.

Respecto al dolor neuropático inducido por quimioterapia, en un estudio reciente, se evaluó la repercusión del tratamiento con oxaliplatino en ratones libres de gérmenes y en tratados con antibióticos. Los animales fueron tratados con un coctel de antibióticos durante tres semanas antes de la administración del oxaliplatino, y se pudo observar que la erradicación temporal de la microbiota intestinal protegió a estos ratones frente al desarrollo de hiperalgesia mecánica. Resultados similares se observaron en animales libres de gérmenes (Shen et al., 2017). En este mismo estudio se demostró que las interacciones neuroinmunes son un mecanismo a través del cual el microbioma intestinal influye en el dolor. Así, el aumento del lipopolisacárido (LPS), componente de la membrana celular y derivado de la microbiota intestinal, aumenta de forma significativa algunos mediadores inflamatorios como citoquinas, macrófagos y especies reactivas de oxígeno (Shen et al., 2017). En un estudio realizado por Ramakrishna et al. se trata de explicar la diferencia de respuesta de los ratones C57BL/6 y 129SvEv frente al paclitaxel, ya que los primeros son sensibles, mientras que los segundos son resistentes al mismo. Los ratones C57BL/6 tratados con paclitaxel manifestaron una proliferación de la microglía en la médula espinal frente a los ratones 129SvEv donde la proliferación de células inmunitarias fue ausente. Además, se demostró que el trasplante fecal de una cepa 129SvEv resistente a la quimioterapia a una cepa C57BL/6 sensible al dolor neuropático, induce protección; mientras que, si el trasplante fecal se hace a la inversa, la cepa 129SvEv hace que sea susceptible al dolor (Ramakrishna et al., 2019). Estudios experimentales muestran que el dolor neuropático inducido por paclitaxel puede contrarrestarse con el probiótico DSF. Algunos de los efectos por los que se puede solventar el efecto dañino del quimioterápico con el probiótico son: disminuir los receptores TRPV1 y 4 y la acetilación de las alfa tubulinas incrementados en el dolor neuropático, disminuye las señales proinflamatorias mediadas por factores como p-STAT3, p-Cortactin, PI3K, p-FAK, p-JAK2 inducidas por el paclitaxel y por otro lado, disminuye los efectos inflamatorios mediados por la IL8 (Castelli et al., 2018).

Por otro lado, en cuanto al dolor neuropático ocasionado por neuropatía periférica traumática, en un estudio realizado por Yang et al. se relaciona el papel de la microbiota intestinal con el desarrollo de anhedonia en ratones que sufren dolor neuropático por lesión de un nervio periférico (SNI). Los ratones tratados con antibióticos, mostraron fenotipos de dolor, depresión y anhedonia, lo que sugiere el papel de la microbiota intestinal en modular estos fenotipos. Además, el trasplante de microbiota fecal de ratas con lesión del nervio periférico con o sin anhedonia puede alterar los fenotipos de dolor y depresión en ratones libres de gérmenes (Yang et al., 2019). En otro estudio, se alteró la microbiota intestinal de ratones que habían sufrido una lesión del nervio ciático por constricción crónica (CCI), mediante la administración de antibióticos. La toma de antibióticos generó en estos roedores una disbiosis intestinal y una alteración de los mecanismos inflamatorios, con disminución

del número de células T reguladoras, disminuyendo así, la inflamación y la hiperalgesia mecánica que subyace al dolor neuropático (Ding et al., 2021). En otro estudio realizado por Zhou et al. en ratones que también presentaban dolor neuropático por constricción crónica, se observó que estos ratones presentaban un estado neuroinflamatorio por aumento de mediadores de la inflamación como TNF- alfa o IL-beta, además de metabolitos producidos por bacterias intestinales, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (Zhou et al., 2021). Recientemente, en un estudio publicado en 2021 por Chen et al. se muestra el importante papel de la disbiosis intestinal en la modulación de las alteraciones metabólicas del dolor neuropático. Para ello se comparó la microbiota de ratas a las que se les había inducido dolor neuropático por constricción crónica frente a ratas control y se observó que la composición de la microbiota era distinta, ya que se apreció un aumento significativo del género *Helicobacter*, *Phascolarctobacterium*, *Christensenella*, *Blautia*, *Streptococcus*, *Rothia* y *Lactobacillus* mientras que *Ignatzschineria*, *Butyricimonas*, *Escherichia*, *AF12* y *Corynebacterium* disminuyeron significativamente (P.Chen et al., 2021).

Además, un estudio experimental reciente realizado por Lee et al. en el 2023 demuestra que la lesión de los nervios periféricos induce cambios en la microbiota intestinal, lo que contribuye al desarrollo del dolor neuropático, al aumentar la expresión de citoquinas proinflamatorias en la médula espinal, como TNF alfa; y la restauración de esta microbiota con probióticos puede aliviar el dolor neuropático. Para ello, tras la administración de antibióticos para erradicar la microbiota intestinal se les indujo una lesión nerviosa a nivel de L5. Se observó diferencias significativas en la expresión de genes proinflamatorios en la médula espinal y el ganglio de la raíz dorsal entre los ratones controles y a los que se les indujo el daño. A continuación, compararon la composición de la microbiota y vieron que cambiaba con el tiempo tras la lesión nerviosa, ya que se observó un aumento de *Lactobacillus*, *Rikenellaceae*, *Oscillospira*, *Parabacteroides*, *Ruminococcus*, *Dehalobacterium*, y *Bacteroidales*, mientras que *Clostridium*, *Erysipelotrichaceae*, *Muribaculaceae*, y *Mucispirillum* decrecieron en los ratones lesionados (Lee et al., 2023). En un estudio realizado por Enamorado et al. se pudo comprobar el papel de la interleukina 17, productora de los linfocitos T CD4 Th17, en favorecer la reparación de las fibras nerviosas y la restauración de los umbrales sensoriales en ratones que eran colonizados a nivel epitelial por *Staphylococcus aureus*. Además, pudo demostrar que la inmunidad de tipo Th17 favorece la alodinia mecánica, síntoma muy común en el dolor neuropático en ciertos ratones que habían sufrido una lesión nerviosa. Así, con este estudio se pudo demostrar la importancia de la relación entre la integridad de la barrera y la inmunidad tras una lesión cutánea, sin embargo, el papel de los linfocitos Th17 en la potenciación del dolor agudo es limitado (Enamorado et al.; 2023).

3.1.5 Dolor cognitivo postoperatorio

Se ha demostrado también en roedores la influencia de la microbiota sana en la reducción de la neuroinflamación postoperatoria y el deterioro cognitivo. Por ejemplo, Liang et al. demostraron en un estudio preclínico el impacto del uso de la cefazolina en el desarrollo de deterioro cognitivo postoperatorio. Se comprobó que la cefazolina tiene un papel importante en reducir la inflamación por lo que puede atenuar el deterioro cognitivo postoperatorio. No atraviesa la barrera hematoencefálica, pero puede estar implicada en el desarrollo de alteraciones cognitivas al generar una disbiosis de la microbiota intestinal y ésta interferir en el cerebro por el eje microbiota-intestino-cerebro (Liang et al., 2018).

3.1.6 Dolor postoperatorio

En un estudio preclínico, Yao et al. investigaron el papel de la microbiota intestinal en el dolor postoperatorio después de una lesión (SIN, spared nerve injury). Para ello, realizaron trasplantes de microbiota fecal preoperatoria de pacientes con y sin dolor postoperatorio crónico en ratones, y analizaron los resultados obtenidos. Los ratones que recibieron la microbiota fecal de pacientes con dolor postoperatorio crónico mostraron una disminución en la expresión del receptor γ , un modulador clave en el metabolismo del dolor, así como una disminución en los umbrales mecánicos en comparación con los ratones de control sanos. Además, se observó un aumento en la activación de la microglía en la médula espinal de estos ratones. Estos resultados demuestran el papel nociceptivo de la microbiota intestinal incluso antes de la cirugía, lo cual sugiere que los cambios en la composición de la microbiota podrían influir en la sensibilidad al dolor postoperatorio (Yao et al., 2022).

3.1.7 Tolerancia opiode

Cabe destacar que la administración de fármacos puede modificar la composición de la microbiota intestinal y esto se asocia con una menor respuesta al tratamiento. Por ejemplo, en un estudio realizado por Wang et al. se observó que la administración de morfina produce cambios tanto en la composición como el metabolismo de la microbiota intestinal, al observar un aumento significativo de la especie *Enterococo faecalis* y alteraciones en los ácidos biliares, como el ácido desoxicólico (DCA) y las fosfatidiletanolaminas (PE) frente al placebo. También demostraron que esta especie, *E.faecalis*, aumentaba la tolerancia al efecto analgésico de la morfina en ratones y todos estos resultados sugieren que los cambios inducidos por la morfina en la microbiota intestinal tienen implicaciones en su eficacia como agente

analgésico. En este mismo estudio se demostró el papel de la naltrexona al antagonizar completamente los efectos de la morfina sobre el metabolismo de los ácidos biliares, fundamentalmente el DCA, que disminuía significativamente con el tratamiento opiáceo y esta disminución era antagonizada, y, por tanto, contrarrestada por la naltrexona (Wang et al., 2018). Otro estudio indicó que los cambios respecto a la traslocación bacteriana e inflamatorios inducidos por la morfina, además de las alteraciones del metabolismo de los ácidos grasos y el colesterol en el hígado y en el intestino, es lo que condicionaba su efecto farmacológico y la respuesta al tratamiento. En un estudio anterior, se muestra la posibilidad de revertir esta disbiosis y restaurar la homeostasis inmunitaria con un trasplante fecal (Banerjee et al., 2016). Posteriormente, en un estudio realizado por Zhang et al. se demostró que aquellos ratones libres de gérmenes y tratados con antibióticos tenían menor predisposición a desarrollar tolerancia a opiáceos como la morfina. Además, se observó que esta tolerancia estaba relacionada directamente con una disbiosis microbiana al disminuir de forma las especies *Bifidobacteria* y *Lactobacillaeae*. Estos resultados sugieren que el tratamiento con probióticos durante la administración de morfina puede aumentar la eficacia de la misma y atenuar el desarrollo de tolerancia frente al opiáceo (Zhang et al., 2019).

Todos estos estudios preclínicos, realizados con roedores a nivel de experimentación, tienen que ser demostrados a nivel clínico. La principal limitación en este tema es que muchos estudios a nivel experimental no se han demostrado en humanos, están en periodo de investigación y la falta de información limita su conocimiento.

3.2 ÁMBITO CLÍNICO

3.2.1 Dolor visceral: Síndrome del Intestino Irritable (SII)

Así como en los estudios preclínicos se ha demostrado cierta relación de la implicación de la microbiota intestinal en el desarrollo del dolor visceral, los resultados de los estudios clínicos siguen sin ser tan concluyentes como en el ámbito preclínico. Se ha demostrado que el tratamiento con prebióticos, probióticos y dietas con determinadas composiciones de nutrientes pueden aliviar ciertos síntomas de dolor y malestar del SII, como la distensión o el hinchazón, pero los estudios aportan pocos datos empíricos respecto a los cambios duraderos en la microbiota intestinal o alteraciones de los sistemas implicados en el dolor: inmunitario, endocrino, inflamatorio o neurotransmisor. También en un estudio realizado por Tap et al., donde se comparó la microbiota intestinal y fecal de sujetos sanos y pacientes con SII que cumplían los criterios de Roma III, donde no se observaron grandes cambios en la composición de la microbiota de ambos grupos, pero la subdividir el grupo de enfermos en función de la sintomatología sí que se pudo comprobar que la

gravedad de los síntomas tenía que ver con la cantidad de CH₄ exhalado, la presencia de metanógenos y los enterotipos enriquecidos con especies Clostridiales o Prevotella (Tap et al., 2017). Por otro lado, en diferentes estudios longitudinales donde se comparó la composición de microbiota intestinal entre pacientes con SII y sujetos sanos, se observaron niveles más elevados de estreptococos en las heces y proteobacterias en la mucosa de los pacientes con SII en comparación con los controles sanos (Carroll et al., 2012; Durbán et al., 2013; Mars et al., 2020). Pittayanon et al. llevaron a cabo una revisión sistemática donde se demostró la presencia de ciertas bacterias en pacientes con SII, con respecto a los controles sanos; los pacientes con la patología presentan menos abundancia relativa de los géneros Bifidobacterium y la especie Faecalibacterium prausnitzii, y un aumento de la de Lactobacillaceae, Bacteroides y Enterobacteriaceae. Son necesarios más estudios para determinar si estos microorganismos son la causa o la consecuencia del SII (Pittayanon et al., 2019).

3.2.2 Dolor inflamatorio: Endometriosis, Prostatitis y Enfermedad Pélvica Inflamatoria (EPI)

El dolor de características inflamatorias afecta a gran parte de la población y es uno de los problemas sanitarios más importantes. El dolor provocado por fenómenos inflamatorios, lo que provoca es una disminución del umbral del dolor y aumenta la respuesta del organismo frente al mismo. Los mediadores proinflamatorios son liberados por células inmunitarias y activan o sensibilizan a nociceptores periféricos provocando una hipersensibilidad periférica al dolor y la activación de diferentes señales intracelulares conduce a la activación de ciertas neuronas sensoriales primarias, desencadenando la hiperexcitabilidad neuronal. El aparato gastrointestinal cuenta con una estructura linfóide con numerosas células inmunitarias; así, enfermedades que causan fenómenos inflamatorios en el organismo como la endometriosis pueden estar relacionados con la alteración de la composición de la microbiota intestinal, ya que se ha demostrado que la disbiosis de la misma altera las células inmunitarias desencadenando la inflamación. En un estudio de cohortes, observacional y prospectivo, realizado por Ata et al. se comparó la microbiota vaginal, cervical e intestinal de 14 mujeres con endometriosis estadio III/IV con respecto a 14 mujeres sanas. En general se demuestra que la composición de la microbiota vaginal, cervical y fecal es similar en ambos grupos, pero las mujeres con endometriosis tenían un microbioma fecal dominante de Shigella y Escherichia Coli en las heces. Por otro lado, se observó que en las muestras de heces se encontraban disminuidos los niveles de Sneathia, Gardnerella y Bacteroides en las pacientes con endometriosis con respecto a las mujeres control. También se ha visto una relación similar de esta enfermedad con la disbiosis de la microbiota en otros nichos, como la vaginal o la cervical donde se observaron niveles disminuidos de Atopobium vaginae en la microbiota

vaginal y cervical y niveles aumentados de *Gardnerella* en la microbiota cervical (Ata et al., 2019).

Investigaciones recientes están encontrando también correlaciones entre los síntomas y la gravedad de la prostatitis y la enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) y el grado de disbiosis de la microbiota de la orina y las heces, comparando ciertos pacientes con enfermedad y controles sanos. No se han identificado ninguna causa en particular, lo que sí que se ha visto es que son enfermedades multifactoriales, y la importancia de la correlación entre las alteraciones en la composición de la microbiota y la inflamación sistémica. Se cree que en estos pacientes la inflamación sistémica genera una sensibilización a nivel del SNC alterada, lo que desencadena una respuesta al dolor visceral alterada y un estado neuropático crónico. Además, se han encontrado alteraciones en el microbioma normal de las heces en ciertas enfermedades urológicas y otras que no son intestinales, como por ejemplo, los pacientes con cálculos renales de oxalato cálcico tienen menores niveles de *Oxalobacter formigenes* en la microbiota intestinal, bacteria encargada de degradar el oxalato de la dieta (Whiteside et al., 2015). Además, en otro estudio realizado por Shoskes et al., se evaluaron los cambios de la microbiota intestinal de 25 pacientes con prostatitis crónica, comparada con la de 25 pacientes sanos. Los pacientes con enfermedad mostraron una menor diversidad de bacterias alfa en la microbiota intestinal en comparación con los controles sanos, especialmente del género *Prevotella*, conocido por colonizar el tracto gastrointestinal. También, evaluaron la correlación entre la alteración de la microbiota intestinal y la gravedad de los síntomas entre estos dos grupos y no se observaron diferencias significativas (Shoskes et al., 2016). Posteriormente, en un estudio realizado por Braundmeier-Fleming et al. donde se recogieron muestras de heces de mujeres con EPI y se compararon con las de controles sanos, se pudo demostrar mediante una PCR cuantitativa con cebadores específicos, la presencia de niveles significativamente reducidos de *E. sinensis*, *C. aerofaciens*, *F. prausnitzii*, *O. splanchnicus* y *L. longoviformis* en la microbiota de las pacientes con EPI; por otro lado, propuso que como existe una clara alteración de la microbiota intestinal en estas enfermedades, estos cambios en la composición de la microbiota se podrían utilizar como biomarcadores para identificar estas enfermedades (Braundmeier-Fleming et al., 2016).

3.2.3 Dolor postoperatorio

Respecto al dolor postoperatorio, Yao et al. en un estudio experimental de casos controles demostraron una clara implicación de la microbiota intestinal preoperatoria en el desarrollo de dolor postoperatorio en pacientes operadas de cáncer de mama, a través de la vía mediada por la subunidad gamma de los receptores activador por el proliferador peroxisomal (PPAR- γ) y la microglía en la médula espinal (Yao et al., 2022). Además, en otro estudio clínico realizado a 20 pacientes, se demostró cómo ciertos factores quirúrgicos como el uso de

antibióticos perioperatorios pueden alterar la composición y diversidad de la microbiota intestinal y ser parte de la base de la patogénesis del dolor postoperatorio agudo (Brenner et al., 2021).

3.2.4 Cefaleas

Los datos clínicos sobre la relación del microbioma intestinal y los trastornos de cefalea son muy escasos. En la etiopatogenia de la migraña están implicados múltiples factores genéticos, hormonales y ambientales. Respecto a las cefaleas, se ha demostrado en diferentes revisiones sistemáticas que el eje intestino-cerebro desencadena el ataque de migraña al liberar factores proinflamatorios y neuropéptidos, al alterar la composición de la microbiota intestinal y al secretarse hormonas del estrés. Los factores del estrés pueden provocar una disbiosis intestinal lo que lleva al aumento de la secreción del péptido relacionado con el gen de la calcitonina que es el que se correlaciona con los síntomas de la migraña al aumentar la secreción de citoquinas séricas, y se genera el dolor de cabeza por una respuesta inflamatoria en la duramadre (Cámara-Lemarroy et al., 2016; Arzani et al., 2020; Lé et al., 2021). En estudios recientes se ha demostrado que los pacientes con migraña frecuente suelen tener trastornos gastrointestinales asociados como infección por *H.pylori*, SII, gastroparesia, alteraciones hepatobiliares, enfermedad celíaca y alteraciones en la microbiota (Cámara-Lemarroy et al., 2016). Un estudio de cohortes donde se comparó la composición de la microbiota intestinal de 25 parejas de gemelos, en cada pareja había un gemelo que padecía migraña. Se observó que en las especies *Faecalibacterium*, *F. prausnitzii*, *Bifidobacterium adolescentis* y *Methanobrevibacter smithii* se encontraban claramente disminuidas en los gemelos que padecían el trastorno en comparación con los gemelos sanos; además, los controles tenían un intestino más sano al tener mayor número de microorganismos beneficiosos para el organismo como *B. adolescentis*, *F. prausnitzii* y *Bacteroides* (J. Chen et., 2020). Otro estudio de cohortes donde se comparó la microbiota oral de 26 sujetos con migraña respecto a la de 26 sujetos sanos y su relación con el desarrollo de migraña mostró alteraciones en los niveles de algunas bacterias como *Prevotella* y *Veillonella* y una escasa abundancia de *Rothia* en los pacientes con migraña (Jiang et al., 2021). En conclusión, siguen faltando datos clínicos concluyentes para relacionar la microbiota intestinal con el dolor de cabeza, pero puede tener cierta relación por el impacto tan significativo que tiene la microbiota intestinal en la función cerebral.

3.2.5 Dolor neuropático

Por el momento, todos los estudios preclínicos sobre el dolor neuropático no han sido demostrados en humanos, es por ello que todas las conclusiones que

se han obtenido en estos estudios todavía no han sido comprobadas a nivel clínico.

4. DISCUSIÓN

A nivel socio sanitario el dolor crónico es un problema muy importante y en ocasiones de difícil solución debido a la refractariedad del tratamiento, como ocurre en el caso del dolor neuropático. En primer lugar, un problema de este tipo de dolor, es la controversia a la hora de establecer el diagnóstico, ya que no hay unas pruebas claras para diagnosticarlo como tal, salvo cuestionarios que nos orientan al mismo. Por otro lado, la etiología no es concisa debido a la multitud de cuadros clínicos que pueden ocasionar dolor crónico y otros muchos que pueden dar dolor de características neuropáticas, pues algunos de los cuadros que lo pueden ocasionar en ciertos pacientes no generan síntomas tan graves o al revés, algunos cuadros más banales en ciertos pacientes dan síntomas más limitantes. Además, la sintomatología descrita por los pacientes muchas veces no es clara como para guiarse al establecer un diagnóstico. También, respecto al tratamiento, se utilizan fármacos bastante potentes que muchas veces no mejoran el dolor debido al desconocimiento etiológico y pueden dar otros efectos secundarios por su potencia terapéutica. Todas estas limitaciones junto con la falta de información, dificultan el diagnóstico del cuadro clínico, y con ello se limita su tratamiento.

Cada vez es mayor la importancia que se le da a la microbiota intestinal en el control de la fisiología del huésped, al estar implicada en la formación y función del sistema inmunitario del organismo. Estudios recientes establecen la clara relación entre el desequilibrio de esta y el padecimiento de enfermedades. Con los años, aumenta el interés sobre el papel de la microbiota intestinal en el dolor neuropático. Se ha investigado sobre la importancia de la microbiota intestinal en la inflamación, ya que alteraciones en la composición de la microbiota intestinal, como la disminución o el aumento de ciertas especies de microorganismos o el desequilibrio entre componentes de la microbiota puede contribuir a la inflamación crónica y la sensibilización del sistema nervioso a través del eje microbiota-intestino-cerebro y aumentar la percepción del dolor. En humanos, de momento, no se han encontrado estudios que relacionen las alteraciones microbianas a nivel intestinal con el desarrollo del dolor neuropático; por el contrario, esto sí que ha sido demostrado a nivel clínico para ciertos tipos de dolor crónico, como en el visceral, inflamatorio o el postoperatorio, entre otros. Además, otra de las dificultades sobre el estudio de la relación microbiota intestinal-dolor neuropático, es que hay diferencias bastante significativas entre las células inmunitarias y diferentes marcadores inflamatorios de los ratones y los humanos, por lo que extrapolar los resultados obtenidos de los ratones a los humanos podría dar lugar a resultados inciertos y a exagerar la importancia clínica de los resultados obtenidos en los ratones. Otra de las limitaciones sobre este tema es que quedan dudas sobre si es la alteración de la microbiota la que favorece el estado proinflamatorio del cuerpo y con ello la hiperalgesia o es la lesión o la enfermedad subyacente la que altera la propia microbiota. Todavía no se ha establecido ninguna relación clara, y ese es el principal problema de esta investigación, la falta de información clínica para poder llegar a

conclusiones más realistas. Esto es un tema muy importante y que cada vez genera más interés debido al éxito de resultados obtenidos con el tratamiento de la microbiota tanto con prebióticos como con probióticos, ya que la microbiota podría convertirse en diana terapéutica en un futuro para mejorar el curso de algunas enfermedades.

5. AGRADECIMIENTOS

A mi tutora Mónica Tramullas, por su ayuda en la planificación, labor y apoyo en este Trabajo de Fin de Grado.

A mi familia, sobre todo, mis padres y hermanos, Marta y Gonzalo, por ser lo mejor que tengo y haber sido mi mayor apoyo durante la carrera, sin vosotros no hubiera llegado tan lejos. Soy quien soy gracias a vosotros.

A mis compañeras, amigas y prácticamente familia, Meri, Pau, Garri y Roru por ser mi día a día, haber contemplado cada uno de los pasos que he dado y haberme ayudado en las etapas más complicadas. También me gustaría agradecer a todos mis amigos de esta etapa el apoyo y el cariño que he recibido.

A Alberto, por animarme siempre a seguir adelante, gracias por acompañarme y formar parte de una de las etapas más importantes de mi vida.

Finalmente, de todo corazón, a mis abuelas, porque desde vuestra mayor humildad habéis sido un apoyo fundamental para mí, el motivo más importante por el que seguir y acabar esta etapa: que vosotras estéis para verlo. Quiero hacer especial mención a los que ya no están porque, aunque sea de otra forma me acompañan siempre. Una vez más, gracias.

6. BIBLIOGRAFÍA

Aguilera, M., Cerdà-Cuéllar, M., & Martínez, V. (2015). Antibiotic-induced dysbiosis alters host-bacterial interactions and leads to colonic sensory and motor changes in mice. *Gut Microbes*, 6(1), 10–23. <https://doi.org/10.4161/19490976.2014.990790>

Amaral, F. A., Sachs, D., Costa, V. V., Fagundes, C. T., Cisalpino, D., Cunha, T. M., Ferreira, S. H., Cunha, F. Q., Silva, T. A., Nicoli, J. R., Vieira, L. Q., Souza, D. G., & Teixeira, M. M. (2008). *Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain*. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0711891105

Arzani, M., Jahromi, S. R., Ghorbani, Z., Vahabizad, F., Martelletti, P., Ghaemi, A., Sacco, S., & Togha, M. (2020). Gut-brain Axis and migraine headache: A comprehensive review. In *Journal of Headache and Pain* (Vol. 21, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-1078-9>

Ata, B., Yildiz, S., Turkgeldi, E., Brocal, V. P., Dinleyici, E. C., Moya, A., & Urman, B. (2019). The Endobiota Study: Comparison of Vaginal, Cervical and Gut Microbiota Between Women with Stage 3/4 Endometriosis and Healthy Controls. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39700-6>

Banerjee, S., Sindberg, G., Wang, F., Meng, J., Sharma, U., Zhang, L., Dauer, P., Chen, C., Dalluge, J., Johnson, T., & Roy, S. (2016). Opioid-induced gut microbial disruption and bile dysregulation leads to gut barrier compromise and sustained systemic inflammation. *Mucosal Immunology*, 9(6), 1418–1428. <https://doi.org/10.1038/mi.2016.9>

Barcik, W., Boutin, R. C. T., Sokolowska, M., & Finlay, B. B. (2020). The Role of Lung and Gut Microbiota in the Pathology of Asthma. In *Immunity* (Vol. 52, Issue 2, pp. 241–255). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.01.007>

Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014). Role of the microbiota in immunity and inflammation. In *Cell* (Vol. 157, Issue 1, pp. 121–141). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>

Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D., Cernava, T., Vergès, M. C. C., Charles, T., Chen, X., Cocolin, L., Eversole, K., Corral, G. H., Kazou, M., Kinkel, L., Lange, L., Lima, N., Loy, A., Macklin, J. A., Maguin, E., Mauchline, T., McClure, R., ... Schlöter, M. (2020). Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. In *Microbiome* (Vol. 8, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>

Braundmeier-Fleming, A., Russell, N. T., Yang, W., Nas, M. Y., Yaggie, R. E., Berry, M., Bachrach, L., Flury, S. C., Marko, D. S., Bushell, C. B., Welge, M. E., White, B. A., Schaeffer, A. J., & Klumpp, D. J. (2016). Stool-based biomarkers of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep26083>

Brenner, D., Cherry, P., Switzer, T., Butt, I., Stanton, C., Murphy, K., McNamara, B., Iohom, G., O'Mahony, S. M., & Shorten, G. (2021). Pain after upper limb surgery under peripheral nerve block is associated with gut microbiome composition and diversity. *Neurobiology of Pain*, 10. <https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2021.100072>

Cámara-Lemarroy, C. R., Rodríguez-Gutiérrez, R., Monreal-Robles, R., & Marfil-Rivera, A. (2016). Gastrointestinal disorders associated with migraine: A comprehensive review. In *World Journal of Gastroenterology* (Vol. 22, Issue 36, pp. 8149–8160). Baishideng Publishing Group Co. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i36.8149>

Cani, P. D., & Jordan, B. F. (2018). Gut microbiota-mediated inflammation in obesity: a link with gastrointestinal cancer. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 15, Issue 11, pp. 671–682). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0025-6>

Carroll, I. M., Ringel-Kulka, T., Siddle, J. P., & Ringel, Y. (2012). Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and Motility*, 24(6). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01891.x>

Castelli, V., Palumbo, P., D'angelo, M., Kumar Moorthy, N., Antonosante, A., Catanesi, M., Lombardi, F., Iannotta, D., Cinque, B., Benedetti, E., Ippoliti, R., Cifone, M. G., & Cimini, A. (2018). Probiotic DSF counteracts chemotherapy induced neuropathic pain. In *Oncotarget* (Vol. 9, Issue 46). www.oncotarget.com

Chen, J., Wang, Q., Wang, A., & Lin, Z. (2020). Structural and Functional Characterization of the Gut Microbiota in Elderly Women With Migraine. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00470>

Chen, P., Wang, C., Ren, Y. na, Ye, Z. jie, Jiang, C., & Wu, Z. bing. (2021). Alterations in the gut microbiota and metabolite profiles in the context of neuropathic pain. *Molecular Brain*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13041-021-00765-y>

Colloca, L., Ludman, T., Bouhassira, D., Baron, R., Dickenson, A. H., Yarnitsky, D., Freeman, R., Truini, A., Attal, N., Finnerup, N. B., Eccleston, C., Kalso, E., Bennett, D. L., Dworkin, R. H., & Raja, S. N. (2017). Neuropathic pain. *Nature Reviews Disease Primers*, 3. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.2>

Costigan, M., Scholz, J., & Woolf, C. J. (2009). Neuropathic pain: A maladaptive response of the nervous system to damage. In *Annual Review of Neuroscience* (Vol. 32, pp. 1–32). <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135531>

Crouzet, L., Gaultier, E., Del'Homme, C., Cartier, C., Delmas, E., Dapoigny, M., Fioramonti, J., & Bernalier-Donadille, A. (2013). The hypersensitivity to colonic

distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. *Neurogastroenterology and Motility*, 25(4). <https://doi.org/10.1111/nmo.12103>

Cryan, J. F., O, K. J., M Cowan, C. S., Sandhu, K. V, S Bastiaanssen, T. F., Boehme, M., Codagnone, M. G., Cusotto, S., Fulling, C., Golubeva, A. V, Guzzetta, K. E., Jaggar, M., Long-Smith, C. M., Lyte, J. M., Martin, J. A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., ... Dinan, T. G. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*, 99, 1877–2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>. -The

De Groot, P. F., Belzer, C., Aydin, Ö., Levin, E., Levels, J. H., Aalvink, S., Boot, F., Holleman, F., Van Raalte, D. H., Scheithauer, T. P., Simsek, S., Schaap, F. G., Olde Damink, S. W. M., Roep, B. O., Hoekstra, J. B., De Vos, W. M., & Nieuwdorp, M. (2017). Distinct fecal and oral microbiota composition in human type 1 diabetes, an observational study. *PLoS ONE*, 12(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188475>

De Vadder, F., Grasset, E., Holm, L. M., Karsenty, G., Macpherson, A. J., Olofsson, L. E., & Bäckhed, F. (2018). Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(25), 6458–6463. <https://doi.org/10.1073/pnas.1720017115>

Destefano, F., Anda, R. F., Kahn, H. S., Williamson, D. F., & Russell, C. M. (n.d.). *Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality*.

Ding, W., You, Z., Chen, Q., Yang, L., Doheny, J., Zhou, X., Li, N., Wang, S., Hu, K., Chen, L., Xia, S., Wu, X., Wang, C., Zhang, C., Chen, L., Ritchie, C., Huang, P., Mao, J., & Shen, S. (2021). Gut Microbiota Influences Neuropathic Pain through Modulating Proinflammatory and Anti-inflammatory T Cells. *Anesthesia and Analgesia*, 1146–1155. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005155>

Du, H. X., Yue, S. Y., Niu, D., Liu, C., Zhang, L. G., Chen, J., Chen, Y., Guan, Y., Hua, X. L., Li, C., Chen, X. G., Zhang, L., & Liang, C. Z. (2022). Gut Microflora Modulates Th17/Treg Cell Differentiation in Experimental Autoimmune Prostatitis via the Short-Chain Fatty Acid Propionate. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.915218>

Durbán, A., Abellán, J. J., Jiménez-Hernández, N., Artacho, A., Garrigues, V., Ortiz, V., Ponce, J., Latorre, A., & Moya, A. (2013). Instability of the faecal microbiota in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *FEMS Microbiology Ecology*, 86(3), 581–589. <https://doi.org/10.1111/1574-6941.12184>

Finnerup, N. B., Haroutounian, S., Kamerman, P., Baron, R., Bennett, D. L. H., Bouhassira, D., Cruccu, G., Freeman, R., Hansson, P., Nurmikko, T., Raja, S. N., Rice, A. S. C., Serra, J., Smith, B. H., Treede, R. D., & Jensen, T. S. (2016). Neuropathic pain: An updated grading system for research and clinical practice. *Pain*, 157(8), 1599–1606. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000492>

Finnerup, N. B., Kuner, R., & Jensen, T. S. (2021a). Neuropathic pain: From mechanisms to treatment. *Physiological Reviews*, 101(1), 259–301. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2019>

Finnerup, N. B., Kuner, R., & Jensen, T. S. (2021b). Neuropathic pain: From mechanisms to treatment. *Physiological Reviews*, 101(1), 259–301. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2019>

Fujimura, K. E., Sitarik, A. R., Havstad, S., Lin, D. L., Levan, S., Fadrosch, D., Panzer, A. R., Lamere, B., Rackaityte, E., Lukacs, N. W., Wegienka, G., Boushey, H. A., Ownby, D. R., Zoratti, E. M., Levin, A. M., Johnson, C. C., & Lynch, S. V. (2016). Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nature Medicine*, 22(10), 1187–1191. <https://doi.org/10.1038/nm.4176>

Gilron, I., Baron, R., & Jensen, T. (2015). Neuropathic pain: Principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 90(4), 532–545. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.01.018>

Guida, F., Boccella, S., Belardo, C., Iannotta, M., Piscitelli, F., De Filippis, F., Paino, S., Ricciardi, F., Siniscalco, D., Marabese, I., Luongo, L., Ercolini, D., Di Marzo, V., & Maione, S. (2020). Altered gut microbiota and endocannabinoid system tone in vitamin D deficiency-mediated chronic pain. *Brain, Behavior, and Immunity*, 85, 128–141. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.04.006>

Guo, R., Chen, L. H., Xing, C., & Liu, T. (2019). Pain regulation by gut microbiota: molecular mechanisms and therapeutic potential. In *British Journal of Anaesthesia* (Vol. 123, Issue 5, pp. 637–654). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.07.026>

Hoban, A. E., Moloney, R. D., Golubeva, A. V., McVey Neufeld, K. A., O’Sullivan, O., Patterson, E., Stanton, C., Dinan, T. G., Clarke, G., & Cryan, J. F. (2016). Behavioural and neurochemical consequences of chronic gut microbiota depletion during adulthood in the rat. *Neuroscience*, 339, 463–477. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.10.003>

Hufnagl, K., Pali-Schöll, I., Roth-Walter, F., & Jensen-Jarolim, E. (2020). Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. In *Seminars in Immunopathology* (Vol. 42, Issue 1, pp. 75–93). Springer. <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00775-y>

Jiang, W., Wang, T., Liu, C., Deng, M., Ren, X., Wang, F., Zhang, Y., Yu, X., Yao, L., & Wang, Y. (2021). A 16S rRNA gene sequencing based study of oral microbiota in migraine patients in China. *Bioengineered*, 12(1), 2523–2533. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1933840>

Kuner, R., & Flor, H. (2016). Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 18, Issue 1, pp. 20–30). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.162>

Léa, L. T., Caula, C., Moulding, T., Lyles, A., Wohrer, D., & Titomanlio, L. (2021). Brain to Belly: Abdominal variants of migraine and functional abdominal pain disorders associated with migraine. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 27(4), 482–494. <https://doi.org/10.5056/jnm20290>

Lee, J., Lee, G., Ko, G., & Joong Lee, S. (2023). Nerve injury-induced gut dysbiosis contributes to spinal cord TNF- α expression and nociceptive sensitization. *Brain, Behavior, and Immunity*, 110, 155–161. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.03.005>

Liang, P., Shan, W., & Zuo, Z. (2018). Perioperative use of cefazolin ameliorates postoperative cognitive dysfunction but induces gut inflammation in mice. *Journal of Neuroinflammation*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1274-6>

Lin, B., Wang, Y., Zhang, P., Yuan, Y., Zhang, Y., & Chen, G. (2020). Gut microbiota regulates neuropathic pain: Potential mechanisms and therapeutic strategy. In *Journal of Headache and Pain* (Vol. 21, Issue 1). BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01170-x>

Lucarini, E., Di Pilato, V., Parisio, C., Micheli, L., Toti, A., Pacini, A., Bartolucci, G., Baldi, S., Niccolai, E., Amedei, A., Rossolini, G. M., Nicoletti, C., Cryan, J. F., O'Mahony, S. M., Ghelardini, C., & Di Cesare Mannelli, L. (2022). Visceral sensitivity modulation by faecal microbiota transplantation: The active role of gut bacteria in pain persistence. *Pain*, 163(5), 861–877. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002438>

Luczynski, P., Tramullas, M., Viola, M., Shanahan, F., Clarke, G., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). *Microbiota regulates visceral pain in the mouse*. <https://doi.org/10.7554/eLife.25887.001>

Mariño, E., Richards, J. L., McLeod, K. H., Stanley, D., Yap, Y. A., Knight, J., McKenzie, C., Kranich, J., Oliveira, A. C., Rossello, F. J., Krishnamurthy, B., Nefzger, C. M., Macia, L., Thorburn, A., Baxter, A. G., Morahan, G., Wong, L. H., Polo, J. M., Moore, R. J., ... Mackay, C. R. (2017). Gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes. *Nature Immunology*, 18(5), 552–562. <https://doi.org/10.1038/ni.3713>

Maritza Velasco, V. (2014). Dolor neuropático. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 25(4), 625–634. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(14\)70083-5](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(14)70083-5)

Mars, R. A. T., Yang, Y., Ward, T., Houtti, M., Priya, S., Lekatz, H. R., Tang, X., Sun, Z., Kalari, K. R., Korem, T., Bhattarai, Y., Zheng, T., Bar, N., Frost, G., Johnson, A. J., van Treuren, W., Han, S., Ordog, T., Grover, M., ... Kashyap, P. C. (2020). Longitudinal Multi-omics Reveals Subset-Specific Mechanisms Underlying Irritable Bowel Syndrome. *Cell*, 182(6), 1460-1473.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.007>

Mayer, E. A., Tillisch, K., & Gupta, A. (2015). Gut/brain axis and the microbiota. In *Journal of Clinical Investigation* (Vol. 125, Issue 3, pp. 926–938). American Society for Clinical Investigation. <https://doi.org/10.1172/JCI76304>

Minerbi, A., & Shen, S. (2022). Gut Microbiome in Anesthesiology and Pain Medicine. In *Anesthesiology* (Vol. 137, Issue 1, pp. 93–108). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004204>

Mouzaki, M., Comelli, E. M., Arendt, B. M., Bonengel, J., Fung, S. K., Fischer, S. E., McGilvray, I. D., & Allard, J. P. (2013). Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 58(1), 120–127. <https://doi.org/10.1002/hep.26319>

Murphy, D., Lester, D., Clay Smither, F., & Balakhanlou, E. (2020). Peripheral neuropathic pain. In *NeuroRehabilitation* (Vol. 47, Issue 3, pp. 265–283). IOS Press BV. <https://doi.org/10.3233/nre-208002>

Obata, Y., & Pachnis, V. (2016). The Effect of Microbiota and the Immune System on the Development and Organization of the Enteric Nervous System. In *Gastroenterology* (Vol. 151, Issue 5, pp. 836–844). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.07.044>

O'Mahony, S. M., Coelho, A. M., Fitzgerald, P., Lee, K., Winchester, W., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2011). The effects of gabapentin in two animal models of co-morbid anxiety

and visceral hypersensitivity. *European Journal of Pharmacology*, 667(1–3), 169–174. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.05.055>

Pittayanon, R., Lau, J. T., Yuan, Y., Leontiadis, G. I., Tse, F., Surette, M., & Moayyedi, P. (2019). Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome—A Systematic Review. *Gastroenterology*, 157(1), 97–108. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.049>

Ramakrishna, C., Corleto, J., Ruegger, P. M., Logan, G. D., Peacock, B. B., Mendonca, S., Yamaki, S., Adamson, T., Ermel, R., McKemy, D., Borneman, J., & Cantin, E. M. (2019). Dominant Role of the Gut Microbiota in Chemotherapy Induced Neuropathic Pain. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56832-x>

Sanchez-Rodriguez, E., Egea-Zorrilla, A., Plaza-Díaz, J., Aragón-Vela, J., Muñoz-Quezada, S., Tercedor-Sánchez, L., & Abadia-Molina, F. (2020). The gut microbiota and its implication in the development of atherosclerosis and related cardiovascular diseases. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu12030605>

Schmidt, T. S. B., Raes, J., & Bork, P. (2018). The Human Gut Microbiome: From Association to Modulation. In *Cell* (Vol. 172, Issue 6, pp. 1198–1215). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.044>

Scholz, J., Finnerup, N. B., Attal, N., Aziz, Q., Baron, R., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Cruccu, G., Davis, K. D., Evers, S., First, M., Giamberardino, M. A., Hansson, P., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'Homme, P., Nicholas, M., ... Treede, R. D. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic neuropathic pain. In *Pain* (Vol. 160, Issue 1, pp. 53–59). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001365>

Shen, S., Lim, G., You, Z., Ding, W., Huang, P., Ran, C., Doherty, J., Caravan, P., Tate, S., Hu, K., Kim, H., McCabe, M., Huang, B., Xie, Z., Kwon, D., Chen, L., & Mao, J. (2017). Gut microbiota is critical for the induction of chemotherapy-induced pain. *Nature Neuroscience*, 20(9), 1213–1216. <https://doi.org/10.1038/nn.4606>

Shoskes, D. A., Wang, H., Polackwich, A. S., Tucky, B., Altemus, J., & Eng, C. (2016). Analysis of Gut Microbiome Reveals Significant Differences between Men with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome and Controls. *Journal of Urology*, 196(2), 435–441. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.02.2959>

Tap, J., Derrien, M., Törnblom, H., Brazeilles, R., Cools-Portier, S., Doré, J., Störsrud, S., Le Nevé, B., Öhman, L., & Simrén, M. (2017). Identification of an Intestinal Microbiota Signature Associated With Severity of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, 152(1), 111-123.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.09.049>

Tilg, H., Adolph, T. E., Gerner, R. R., & Moschen, A. R. (2018). The Intestinal Microbiota in Colorectal Cancer. In *Cancer Cell* (Vol. 33, Issue 6, pp. 954–964). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.004>

Tramullas, M., Collins, J. M., Fitzgerald, P., Dinan, T. G., O' Mahony, S. M., & Cryan, J. F. (2021). Estrous cycle and ovariectomy-induced changes in visceral pain are microbiota-dependent. *IScience*, 24(8). <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102850>

Tripathi, A., Debelius, J., Brenner, D. A., Karin, M., Loomba, R., Schnabl, B., & Knight, R. (2018). The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 15, Issue 7, pp. 397–411). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0011-z>

Verdú, E. F., Bercik, P., Verma-Gandhu, M., Huang, X. X., Blennerhassett, P., Jackson, W., Mao, Y., Wang, L., Rochat, F., & Collins, S. M. (2006). Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. *Gut*, 55(2), 182–190. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.066100>

Vieira, A. T., Macla, L., Galvão, I., Martins, F. S., Canesso, M. C. C., Amaral, F. A., Garcia, C. C., Maslowski, K. M., De Leon, E., Shim, D., Nicoli, J. R., Harper, J. L., Teixeira, M. M., & MacKay, C. R. (2015). A role for gut microbiota and the metabolite-sensing receptor GPR43 in a murine model of gout. *Arthritis and Rheumatology*, 67(6), 1646–1656. <https://doi.org/10.1002/art.39107>

Vuong, H. E., Yano, J. M., Fung, T. C., & Hsiao, E. Y. (2017). The Microbiome and Host Behavior. *Annual Review of Neuroscience*, 40, 21–49. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-072116-031347>

Wang, F., Meng, J., Zhang, L., Johnson, T., Chen, C., & Roy, S. (2018). Morphine induces changes in the gut microbiome and metabolome in a morphine dependence model. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21915-8>

Whiteside, S. A., Razvi, H., Dave, S., Reid, G., & Burton, J. P. (2015). The microbiome of the urinary tract - A role beyond infection. In *Nature Reviews Urology* (Vol. 12, Issue 2, pp. 81–90). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.361>

Yan, S., & Kentner, A. C. (2017). Mechanical allodynia corresponds to Oprm1 downregulation within the descending pain network of male and female rats exposed to neonatal immune challenge. *Brain, Behavior, and Immunity*, 63, 148–159. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.10.007>

Yang, C., Fang, X., Zhan, G., Huang, N., Li, S., Bi, J., Jiang, R., Yang, L., Miao, L., Zhu, B., Luo, A., & Hashimoto, K. (2019). Key role of gut microbiota in anhedonia-like phenotype in rodents with neuropathic pain. *Translational Psychiatry*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0379-8>

Yao, Z. W., Yang, X., Zhao, B. C., Deng, F., Jiang, Y. M., Pan, W. Y., Chen, X. D., Zhou, B. W., Zhang, W. J., Hu, J. J., Zhu, L., & Liu, K. X. (2022). Predictive and Preventive Potential of Preoperative Gut Microbiota in Chronic Postoperative Pain in Breast Cancer Survivors. *Anesthesia and Analgesia*, 134(4), 699–709. <https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000005713>

Zhang, L., Meng, J., Ban, Y., Jalodia, R., Chupikova, I., Fernandez, I., Brito, N., Sharma, U., Abreu, M. T., Ramakrishnan, S., & Roy, S. (2019). Morphine tolerance is attenuated in germfree mice and reversed by probiotics, implicating the role of gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(27), 13523–13532. <https://doi.org/10.1073/pnas.1901182116>

Zhou, F., Wang, X., Han, B., Tang, X., Liu, R., Ji, Q., Zhou, Z., & Zhang, L. (2021). Short-chain fatty acids contribute to neuropathic pain via regulating microglia activation and polarization. *Molecular Pain*, 17. <https://doi.org/10.1177/1744806921996520>